

目次

医療機器に対する FDA の法的権限に関するサマリー	417
機器のクラス分類	418
規制承認の手続き	421
ECLS 機器の販売に対する規制過程	421
ECLS 装置に関する問題	421
ECLS 装置の適応外使用の意味合い	422
ECLS/ECMO を FDA は承認しているのか	423
法的プロセス	423
民事責任	424
インフォームドコンセント	427
研究における規則	427
ECMO の発展に対する法的関与	428
結論	428
<b>37 21 世紀における ECMO の倫理</b>	<b>431</b>
はじめに	431
2 つの典型的なシナリオ	432
最大の利益基準	433
代役的判断	433
感情面について	434
ECMO が有用でないとき	434
期限付きの試行の定義	435
緩和ケア	435
結論	436
<b>略語一覧</b>	<b>439</b>

# 体外循環補助法の歴史と発展

Jim Fortenberry MD

「正しくは、歴史というものは存在しない、  
あるのはただ伝記だけである」

—Ralph Waldo Emerson

## 伝記的な黎明期：人々

体外循環補助法の発展は、急性期の疾患に対して正常な心肺機能を模倣あるいは置換するという地道で献身的な努力の伝記的な集大成であると理解することができる。体外循環の発想を理解するためには、1693年にまで遡る必要があるだろう。Jean Baptiste Denisは、このとき、新鮮な血液を異種生物間で交換することができるのかどうかを確かめるために、人間の血液と「穏やかな気質の子羊」との交換輸血の実験を行ったのである（図 1.1）。体外循環補助法を行うための現実的な努力は、1930年に John Gibbon 医師と彼の妻 Mary により始められた。Gibbon 医師は、ある患者を肺梗塞で失ったことに駆り立てられ、体外循環補助法のための、独立式ローラーポンプ装置を開発した。最初の装置は、スピネット・ピアノほどの大きさであった<sup>1</sup>。しかしながら、1953年、18歳の患者 Cecilia Bavolek（図 1.2）に対して初めて、手術室でその装置を用いて心房中隔欠損症の修復術を行うまでに16年が経過していた。その直後の1954年、尊敬すべき心臓外科医である C. Walton Lillehei 医師が、Richard DeWall（図 1.3）とともに開発した気泡型人工肺を用いて、交差循環による心臓外科手術を行った。その初期の体外循環の開発に関する注目に値する年代記は、ELSO “Red Book” 初版に、Lillehei 医師自身によって詳述されている<sup>2,3</sup>。

体外循環補助法の発展における次のステップは、

生体医工学者、生理学者、内科医、外科医どうしが協力し合って、より著しい溶血や血漿漏出を起こさずに、より長期間のサポートを行える装置を開発することであった。手術室やICUにおける初期の試みでは、利用できる人工肺の性質と血液-ガスの相互作用のために限界があった。気泡型人工肺は、血液とガスとの間にインターフェースをつくらないので、数時間以内に溶血が生じた。体外循環補助法のその後の進歩は、Theodor Kolobow, Drinker, Bartlettら医師たちの、他の発明家による技術的な進歩なしには不可能であっただろう。その初期のころ、人工肺に革命的な進化をもたらした発見の一つが、1957年のKammermeyer<sup>4</sup>によるシリコンラバーの合成であった。シリコンラバーは、静水圧に十分耐えられるだけの強度があ

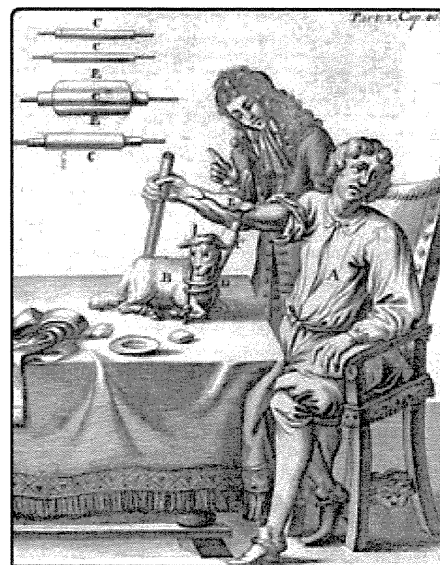


図 1.1 1693 年ごろの木版画

Jean Baptiste Denis が人の血液を抜いて羊に移す実験をしている。

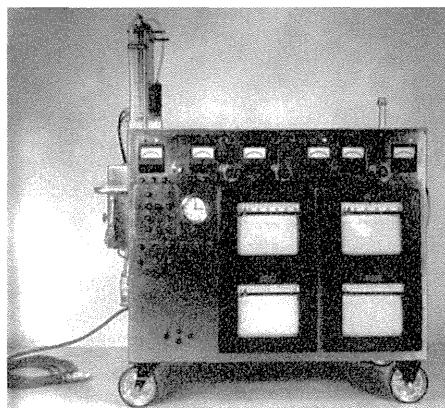


図 1.2 John H. Gibbon 医師と患者の Cecilia Bavolek

1953 年に、心房中隔欠損術を体外循環回路を用いて、歴史的な修復術を行った。その手術から 10 年後、2 人は、プレキシグラス製の“人工肺”の前でポーズをとっている。右：原物の装置で、およそ電子オルガンの大きさである。〔出典：Jefferson 大学年報〕

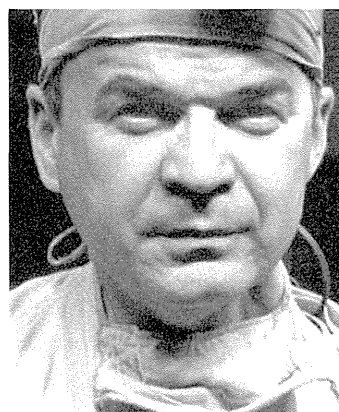
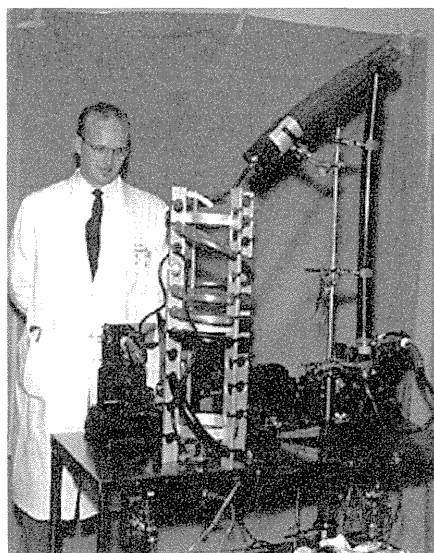


図 1.3 1954 年に初めて使用された気泡型酸素化装置

左：発明者である Richard DeWall とその装置。右：心臓血管外科医であり人工心肺の開発者である C. Walton Lillehei。

り、かつガス透過性を有していることがわかった。スパイラルコイル式のシリコン製膜型人工肺装置が開発され、手術室外で、回復まで長時間のバイパス補助を行うことを可能にした<sup>5,6</sup>。このシリコン膜型人工肺がもとになって体外膜型肺（ECMO）

という用語が使われるようになった。

先天性心疾患の小児における心臓手術時や、術後の回復までに体外循環補助法が有用であることがわかり、医師たちは積極的に使ってみた。Baffes<sup>7</sup>らは、外科的手技そのものに体外循環補助法を使

用した経験について最初の報告を行い、その後、他の施設も追従した。このときの導入基準の多くは、小児複雑心奇形の外科的修復術後に発症した、心室不全あるいは肺血管攣縮クライシスによる低心拍出量に関連するものであった。

手術室の外での体外循環補助法をより長期間に行えるよう、さらなる開発の努力が注がれた。1972年、JD Hill 医師が、手術室の外での長期体外循環法を行った症例について最初の報告を行った<sup>8</sup>。Hill は、外傷後 ARDS（急性呼吸促進症候群）の24歳男性にカニューレシオンし、Bramson 膜型人工肺で心肺補助を行った。その患者は、バイクによる事故で大動脈破裂を受傷し、75時間の静脈-動脈バイパス補助のちカニューレ抜去し、生存した。このあと成人 ECMO の進歩への努力は続けられたが、生存率は低迷していた。

同時に、「現代の体外式循環補助法の父」と評される成人の外科医の Robert Bartlett と工学系の研究者が協力し、素晴らしい成果を上げていった（図 1.4）。彼の開拓的な業績により実験室や手術室からベッドサイドまで、体外循環の技術は飛躍的に発展した。Bartlett は新生児と小児に対して初めて ECMO を使用した。1972年には、2歳男児の大血管転位症に対する Mustard 術後の心不全に対して ECMO を導入し、36時間後に無事離脱に至った<sup>9</sup>。

技術的な革新が進むにつれ、Bartlett は1975年には新生児の呼吸不全に対して ECMO を導入することとなる。胎便吸引症候群や続発する肺高血圧症により命を落とす新生児を目の当たりにした Bartlett とその同僚らは、メキシコからカリフォルニア州オレンジ郡に渡り、患児を分娩した母親に同意をとり、NICU（新生児集中治療室）で ECMO を用いた治療を行った。しかし、母親は同意書にサインをしたあとに患児を置いていなくなってしまった。看護スタッフはその子を Esperanza（スペイン語で「希望」）と名づけた<sup>10</sup>。彼女は72時間 ECMO によるサポートを受け、無事に離脱、その後平穏な生活を送っている。Bartlett は世界中で新生児に対する ECMO 治療を続けていき、世界中で成功を治めていった<sup>11,12</sup>。こうして新生児

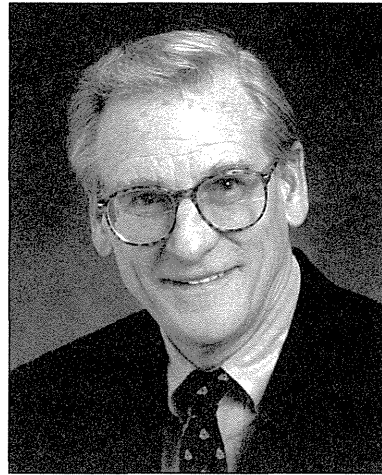


図 1.4 Robert H. Bartlett 医師

のこれらの疾患の生存率は10%から75%へと飛躍的に改善していった<sup>13</sup>。

ECMO に対する関心や経験、成功例の報告が増えるに従い、ミシガン大学の Bartlett とその同僚たちは ECMO 治療と従来の治療とを比較する無作為化比較試験（RCT）を開始した。これには“randomized play the winner”というルールに基づいて患者が割り付けられた。たとえば、袋に白黒2つの球を入れておき、白が出れば ECMO 治療群、黒が出れば従来の治療群に割り付け、ECMO 治療が成功する、あるいは従来の治療が失敗に終わった場合、次は白の球を追加していくというものである。最初の患者は白を引いて ECMO 治療を受け、生存した（次は白2個、黒1個の状態）。しかし、次の患者は黒を引いて従来の治療を受け、死亡した（次は白3個、黒1個の状態）。以降の患者はどんどん白を引きやすくなり、10人続けて ECMO 治療群に割り付けられ全員が生存した（ $P = .0000001$ ）。本研究結果<sup>14</sup>は1985年に発表され、対照群からは同意が得られていなかったといったこともあり大きな議論を巻き起こしたが、新生児に対する ECMO 治療が加速するきっかけとなった。

次の RCT はボストン小児病院の小児集中治療室である Pearl O'Rourke によって行われ、ECMO 治療が従来治療法より優れていることを前向きに



図 1.5 Pearl O'Rourke 医師

評価した。この RCT では研究期間を 2 相に分けて行われた (図 1.5)。第 1 相は ECMO 治療群と従来治療群をそれぞれ 50/50 に割り付け、一方の群が 4 例の死者が出るまで続けられた。第 2 相はアダプティブ・デザインを用いて、第 1 相の結果を “winner” ルールに基づいて第 2 相の割り付けに反映させた。結果的には ECMO 治療を受けた患者 20 例中 19 例 (97%) が生存し、従来治療群は 10 例中 6 例 (60%) の生存にとどまった<sup>15</sup>。結果は 1989 年に発表されたが、医学専門家やメディアの間で再び大きな議論を呼んだ<sup>16, 17</sup>。皮肉なことに、多くの医学専門家や一般誌からは、ECMO 治療を入れない従来治療への割り付けは非倫理的であると、大きく叫ばれたが、ECMO 治療の有用性の認識をさりげなく証明することとなった。

英国での 1993 年から 1995 年にかけての大規模な RCT が、新生児遷延性肺高血圧症に対して行われ、長い間望まれていた RCT による新生児 ECMO の有用性のエビデンスが生まれた<sup>18</sup>。この臨床試験は、Firmin 医師とその同僚らが中心となって行われた。55 の施設が参加し、既存の行政区域の医療システムおよび ECMO システムをうまく利用した。ECMO 治療に割り付けられた患者は ECMO センターに転送され治療が行われた。その結果、生存率に有意差 (ECMO 治療群 60% vs. 従来治療群 40%; NNT 3~4 人) を認め、新生児呼吸不全領域における ECMO 治療の有効性が確固たるものとして築かれることとなった。

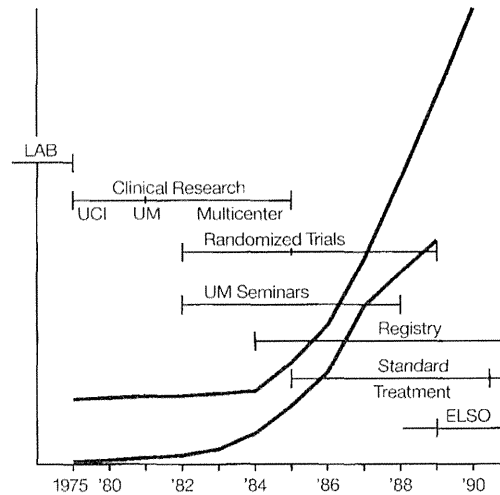


図 1.6 ECMO の進化と伝播を表したグラフ

ECMO の技術拡散に関するワークショップ (1993 年) の NIH レポートより

## ECMO の伝播

達成困難な “完璧な” 臨床試験の結果がなくとも、新生児における ECMO サポートの治療法への導入は世界的に成長した。新生児 ECMO は、医療技術や病気の治療の急速な伝播のロールモデルを務め、1990 年に技術を広めるための NIH (国立衛生研究所) ワークショップにおいて実証モデルを務めた (図 1.6)。まだ依然として議論はあったが、コンセプトから臨床の場で受け入れられた治療へと流星のような広がりをみせた。NIH ワークショップの議長である Anne Lennarson-Greer 医師は次のように述べている。「イノベーションの普及は高度な社会的プロセスである。たとえ、それが単純な技術であったとしても、多くの人間関係とさまざまな社会的役割から成り立っているものである」。

ECMO は、急速な技術拡散がもたらした社会的事業の典型例である。ECMO に特化した研究会が開催され、あるいはネットワークを経由して、ECMO に関する情報は加速度的に普及していった。国内外に複数の ECMO センターが設立され



**EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT ORGANIZATION  
Charter Meeting**

October 1-3, 1989      Ann Arbor, Michigan



図 1.7 1989 年 10 月に開催された ELSO 創立会議の参加者

た。多くの場合、新しいセンターを発展させるため臨床医やスタッフが配備され、常に経験豊富なセンターとのコラボレーションのもとに行われた。たとえば、1983 年には、わずか 3 施設 (Medical College of Virginia, University of Michigan, University of Pittsburgh) しか常時 ECMO を行っておらず、研究会の代表となっている状況であった。1986 年までに、19 もの施設が新生児に ECMO 治療を提供するようになった<sup>19</sup>。また、これらの活動的なセンター間で、自発的な組織も形成された。1989 年には、運営委員会が結成され (表 1.1 および図 1.7), Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) を設立するための定款が作成された。ELSO の目的は、ECMO を使用した際の共通のデータを蓄積することであり、ECMO 治療を最適に行うために、ECMO の治療成績の比較や意見交換の場を提供することであった。

ELSO 会議には、当初、少数のすべての ECMO センターの代表が参加し、彼らの経験を報告した。ECMO への関心が高まり、Billie Short 医師が監修し、DC Children's National Medical Center のス

表 1.1 1989 年に開催された第 1 回 ELSO 運営委員会の創立メンバー

Members	Location
Robert Bartlett	Ann Arbor, MI
William Kanto	Augusta, GA
Fred Ryckman	Cincinnati, OH
Larry Cook	Louisville, KY
Martin Keszler	Washington, DC
Billie Lou Short	Washington, DC
P. Pearl O'Rourke	Seattle, WA
J. Devn Cornish	San Diego, CA
Charles Stolar	New York, NY
Michael Klein	Detroit, MI
Phyllis McClelland	Ann Arbor, MI
Sandy Snedecor	Ann Arbor, MI

ポンサーのもと、ECMO に特化した 1 週間にわたるシンポジウムが開催されるようになった。出席者は国際化社会とともに増加していった。ECMO の経験を討論する国際的な場として、1991 年にパリで extracorporeal lung support (体外式肺補助

法)の最初のヨーロッパでのシンポジウムが行われた。このシンポジウムは European Extracorporeal Life Support Organization (EESO) の設立にかかわった。1994年には、international ECMO conference として、ELSO と EESO 合同の最初のカンファレンスが開催された。

ELSO が中心となり、今後増加していくであろう ECMO センターの運営方法やガイドラインの考え方や定義の開発が行われた。さらに、将来の無作為化臨床試験を行うにあたっての指揮組織となった。Awards for ELSO Centers of Excellence は ELSO が推薦する ECMO センターと認識されるように設定された。

ELSO の鍵となる取り組みは、マニュアルの作成や、ECLS 治療法のアプローチを成文化したテキストブックの出版であった。ECMO の知識を照合したテキストの必要性が認識され、運営委員会のメンバーである Robert Arensman と Devn Cornish ら医師により、1993年に最初のテキストが編集された。最初の“Red Book”は1995年に出版され、今では ECMO に携わる専門家たちの共同作業により第4版に突入した。

ECMO 技術の伝播のきわめて重要な要素は、標準化した国際的な患者のデータベースの作成であり、それによって、大規模な症例数から結果の追跡を行い、ECMO の導入基準や治療成績の評価を行うことである。これにより、小数の症例報告に比べると格段の進歩もたらした<sup>20</sup>。この初期のレジストリーは、ELSO レジストリーに移行していき、参加施設は、国内外のセンターの治療成績を照合したり比較したりすることができた。国際 ELSO レジストリーは、1989年にはわずか一握りのセンターしか参加していなかったが、2011年には218施設へと成長した。2011年現在までに、レジストリーのデータベースは、48,000症例あまりが登録され、何百もの論文のデータを供給し、特殊な状況における ECMO の経験に関する数え切れないほどの問い合わせに対応してきた。ELSO レジストリーによると、新生児 ECMO 症例登録数は、1992年がピークで1,516症例が登録された。しかし、たとえば一酸化窒素吸入療法 (iNO) な

どの新治療法の開発発展により、ECMO が必要となる患者の数は減少し、現在はピーク時の半分程度になっている。

毎年行われる ELSO カンファレンスは、新生児 ECMO のほか、増加する小児 ECMO や成人 ECMO の経験やデータを共有する機会を提供した。小児の心不全および呼吸不全に対する ECMO 治療は、新生児 ECMO の成功と ECMO 治療が行えるセンターの増加とあいまって増えていった。さまざまな症例報告は、小児呼吸不全における ECMO の有効性を示してきた<sup>21,22</sup>。しかしながら、ECMO が必要となる小児症例は全米でも比較的少数であり、きちんとした臨床試験を行うことが困難であった。1990年代に、Fackler と Heulit が、多施設共同 RCT を試みようとしたが、患者の登録が困難であることと、研究対象症例が予測死亡率よりも低かったため、中止となった<sup>23</sup>。RCT がないので、臨床医にとって最も有用なデータは、Green らによるケース・コントロール・スタディであった<sup>24</sup>。これは、ECMO 導入による治療成績の改善を証明するものであった。特に、50～75パーセントイルにおける ECMO 患者の死亡危険率は、マッチングした従来型治療の対象患者と比べて有意に低かったのである。

---

## 忍耐：成人 ECMO の経験

Gibbon 医師が肺塞栓に対する体外式補助法を最初に開発して以来、臨床医は成人の呼吸不全の改善を念頭に置き、ECMO の有用性を探ってきた。しかし、成人の ECMO に対する有用性の受け入れには時間がかかった。興味深いことに、最初に試された ECMO の RCT は、Zapol らが中心となり NIH がスポンサーとなって施行された成人での臨床試験であり、重症呼吸不全に対し venoarterial (VA) ECMO と標準的な治療法を比較した<sup>25</sup>。本研究は、しっかりと練られたものだったが、研究登録のために瀕死の状態の患者が選択されたり、呼吸のサポートが必要とされる患者に VA-ECMO が施行されたり、ECMO を試験以前に行ったことがない施設が含まれていたり、さまざまな要因

Centers by Year

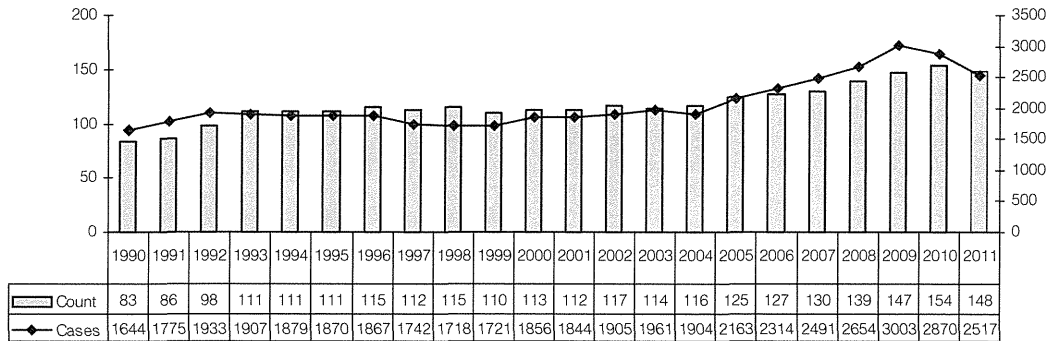


図 1.8 2011 年までの ELSO レジストリー

が問題となった。この研究の結果は、両グループともきわめて低い救命率であり（約 10%）、長年にわたり成人に対する ECMO の実践が躊躇されることになった。1994 年には、ARDS の成人患者を VA サポートにより CO<sub>2</sub> を体外的に除去する方法と、人工呼吸器管理によるプロトコールに基づいた標準的治療法を比較した RCT が行われた<sup>26</sup>。この研究では、またしても有意差がみられなかった。いくつかのセンターでの体外循環の経験不足や大量輸血も原因として考えられた。Luciano Gattinoni<sup>27</sup>や Bartlett のような臨床医は、これらの研究の失敗にもかかわらず、忍耐強く成人での挑戦を続け、有意な生存の改善を報告した。

成人に対する努力が忍耐強く行われてきたことは、成人の呼吸不全に対する次の RCT, Giles Peek 医師らによって行われた CESAR トライアルへとつながった。このイギリスの研究は、新生児での臨床試験を成功させた ECMO の地域集約化アプローチを利用した。また、呼吸不全に対する ECMO に効果的な VV のアプローチを採用した。患者は、標準的治療を行うセンターに残るか、地域の ECMO センターに搬送するか無作為に選択された。ECMO センターで治療を受けた患者のほうが標準的治療を行うセンターと比べて生存率が有意に改善された。この研究は成人における ECMO 治療への興味を再度増大させることになった。これらの結果は、2009 年に発表されたが<sup>28</sup>、同時に H1N1 インフルエンザの世界的なパンデミックと重

なって、罹患した成人に対してより多くの ECMO 治療が行われ、有望な結果として報告された<sup>29</sup>。

ECMO 治療の増加は全国的にも国際的にも ELSO レジストリーにより報告されている（図 1.8）。小児・成人呼吸不全症例や小児心不全症例は、継続的に増加している領域である。小児心不全での使用は ECMO サポートを提供する心臓センターの増加と先天性心疾患の新生児に対する積極的な治療介入により増加した。一方では、小児呼吸不全に対する RCT は今日までまだ実現できていない。しかし、小児が新生児領域と成人領域の“サンドウィッチ”の位置にあることを考えると、ECMO の有用性は小児にも同じように当てはまるであろう。

以上のように、体外循環補助法の進化は、以下の力の証明である。

- 患者に対し情熱をもつ人々
- 医学と工学技術の連携
- 研究成果のベッドサイドへの伝播
- 有用性のエビデンスに対する忍耐強い追求

次の章では体外循環補助法について、さらなるステップについて述べる。その内容は ECMO の熟練者から確実に得られるものである。

「将来は未知である、しかし過去はわれわれに希望を与えてくれるであろう」

—Winston Churchill 卿



文献

1. Jefferson Medical College Archives.
2. Lillehei CW: History of the development of extracorporeal circulation *in* Arensman RM, Cornish JD, eds. *Extracorporeal Life Support in Critical Care* (1st edition), Boston: Blackwell Publications, 1993.
3. Kanto WP, Shapiro MB: The development of prolonged extracorporeal circulation *in* Zwischenberger JB, Bartlett RH, eds. *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*, Ann Arbor, MI: ELSO, 1995.
4. Kammermeyer K. Silicone rubber as a selective barrier. *Ind Eng Chem* 1957; 49:1685.
5. Kolobow T, Zapol W, Pierce JE et al. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an AV shunt for periods up to 96 hours. *Trans ASAIO* 1968; 14:238.
6. Bartlett RH, Isherwood J, Moss RA, Olszewski WL, Polet H, Drinkes P. A toroidal flow membrane oxygenator: four day partial bypass in dogs. *Surg Forum* 1969; 20:152-3.
7. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, Whitehill JL. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *Ann Thorac Surg* 1970; 10:354-63.
8. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ et al. Extracorporeal oxygenation for acute posttraumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): use of the Bramson Membrane Lung. *N Engl J Med* 1972; 286:629-34.
9. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk HV, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:375-86.
10. Bartlett RH. Esperanza. *Trans ASAIO* 1985; 31:723-35.
11. Bartlett RH. Artificial organs: basic science meets critical care. *J Am Coll Surg* 2003; 196:171-9.
12. Wolfson PJ. The development and use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:S224-9.
13. Bartlett RH. Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure. *Clin Chest Med* 2000; 21:555-61.
14. Barlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; 76:479-86.
15. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of th newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1989; 84:957-963.
16. Knox RA. A Harvard study on newborns draws fire. *Boston globe*, August 7, 1989:25.
17. Marwick C. NIH Research Risks Office reprimands hospital institutional review board. *JAMA* 1990; 263:2420.
18. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348:75-82.
19. Wright L, Ed. Report of the Workshop on Diffusion of ECMO Technology; National Institutes of Health, 1993.
20. Custer JR, Bartlett RH. Recent research in extracorporeal life support for respiratory failure. *ASAIO J* 1992; 38:754-71.
21. Moler FW, Palmisano J, Custer JR. Extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: predictors of survival from 220 patients. *Crit Care Med* 1993; 21:1604-11.
22. Pettignano R, Fortenberry JD, Heard M, Labuz M, Kesser KC, Tanner AJ, Wagoner SF, Heggen J. Primary use of the venovenous approach for extracorporeal membrane oxygenation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:291-8.
23. Fackler J, Bohn D, Green T, Heulitt, M, Hirshl R, Klein M, Martin L, Newth K, Nichols D, Steinhart C, Ware J. ECMO for ARDS; stopping a RCT. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:A504.
24. Green TP, Timmons OD, Fackler JC, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24:323-9.
25. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2193-6.
26. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressurecontrolled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:295-305.
27. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M et al. Role of extracorporeal oxygenation in adult respiratory distress syndrome management. *New Horiz* 1993; 1:603-12.
28. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-63.
29. Davies A, ANZIC ECMO Investigators et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome H1N1. *JAMA* 2009; 304:1888-95.

Robert H. Bartlett MD

## ECLSの生理学

ECLS 管理は、重症患者に対して行われる、生理学を応用した究極の治療である。つまり、このような ECLS を行っている重症患者の管理には、呼吸、血行動態、代謝、腎臓、凝固系の病態生理学に関する徹底的な理解が必要である。この章では、ECLS 管理の根幹となる生理学と病態生理学の原理に関して説明する。原理は、新生児、小児、成人など、すべての年齢層においても同じように当てはまる。この 30 年間、この原理に基づいて、時代とともに技術や管理方法は向上していったが、根本の生理学的原理は変化することなく、前版の記載と同じである<sup>1,2</sup>。この章に示す生理学、病態生理学の原理は、拙著“*Critical Care Physiology*”の中でさらに詳細に論じている<sup>3</sup>。

ECLS では、体から静脈血を脱血し、人工肺を使用して二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) 除去と酸素 (O<sub>2</sub>) 付加を行い、再度体へ送血される〔訳注：静脈への返血の場合は VV、動脈への返血の場合は VA と表す〕。VV モードによる送脱血法では、肺循環と直列につながり、肺機能の一部またはすべてを補助する。一方、VA モードによる送脱血法では、肺循環と並列につながり、肺機能に加えて心機能の一部またはすべてを補助する。

## 正常な生理学

## 酸素の動力学：代謝、血行動態、呼吸の相互関係

生命の灯火：成人における酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) と酸素運搬量 (DO<sub>2</sub>) の正常値を図 2.1 に示す。VO<sub>2</sub> は組織代謝によって調節され、安静時や筋弛

緩剤使用時、低体温では減少し、運動や感染、高温、カテコールアミンや甲状腺ホルモンの産生亢進時では増加する。代謝率は VO<sub>2</sub> によって規定される。つまり、代謝率は VO<sub>2</sub> をもとに計算することができる (VO<sub>2</sub> に 5 cal/L を乗じることで推定消費カロリーを算出できる)。通常安静時の VO<sub>2</sub> 値は新生児では 5~8 cc/kg/min、小児では 4~6 cc/kg/min、成人では 3~5 cc/kg/min である。基礎代謝率は視床下部で調節される。利用可能な代謝基質 (具体的には、酸素と栄養) が極端に不足していないかぎり、基礎代謝率は代謝基質の量や種類によって変化することなく、一定である。肺循環とガス交換の過程で血中に取り込まれる酸素量は、肺機能の状態にかかわらず、末梢組織で消費される酸素の量に等しい (Fick の原理)。したがって、VO<sub>2</sub> は吸気と呼気の分析から

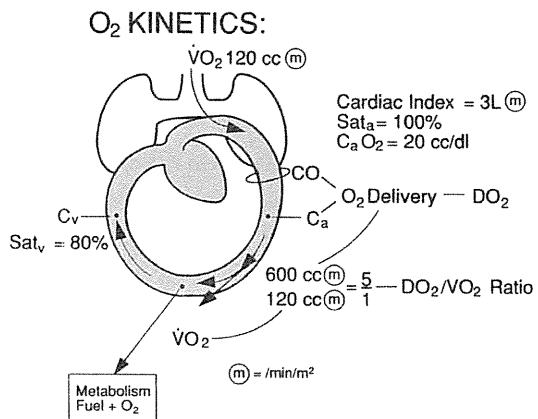


図 2.1 酸素運搬量 (DO<sub>2</sub>) は通常、酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) の 5 倍量となる

血液が十分に酸素化 (Sat<sub>a</sub>) されていれば、動脈血の酸素含有量 (CaO<sub>2</sub>) は 20 cc/dL となる。酸素化された動脈血の 20% が末梢組織で酸素が消費される結果、静脈血酸素含有量 (Cv) は 80% となり、これは静脈血の酸素飽和度 (Sat<sub>v</sub>) が 80% であることと一致する。

表 2.1 酸素動態に関連する変数の正常値

体格によって影響を受けない数値（たとえば血液ガス）の指標はどの患者においても等しいが、酸素運搬量（DO<sub>2</sub>）や酸素消費量（VO<sub>2</sub>）などは体格を考慮しなければならず、体重または体表面積で標準化する必要がある。

Definitions & Formulas		Normal
CaO <sub>2</sub>	Oxygen content, arterial	20 cc/dL
CvO <sub>2</sub>	Oxygen content, venous	16 cc/dL
AVDO <sub>2</sub>	Arteriovenous oxygen difference	4 cc/dL
DO <sub>2</sub>	Oxygen delivery	600 cc/min/m <sup>2</sup>
VO <sub>2</sub>	Oxygen consumption	120 cc/min/m <sup>2</sup>
VCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> produced	100 cc/min/m <sup>2</sup>
REE	Resting energy expenditure	25 cal/kg/day

$$\text{Oxygen Content} = (\text{Hb gm/dL} \times \% \text{sat} \times 1.36 \text{ cc/gm}) + (\text{PO}_2 \times .003 \text{ cc O}_2/\text{mmHg/dL})$$

$$\text{Oxygen Delivery} = \text{CaO}_2 \times \text{cardiac index}$$

Fick's Axiom: O<sub>2</sub> consumed via lung = O<sub>2</sub> consumed in metabolism

$$\text{CaO}_2 \text{ or CvO}_2 = \text{Oxygen Content} = \text{cc O}_2/\text{dL} = \text{O}_2 \text{ bound to Hb} + \text{O}_2 \text{ dissolved}$$

$$\text{O}_2 \text{ bound to Hb} = \text{Hb gm/dL} \times \% \text{sat} \times 1.36 \text{ cc O}_2/\text{gm}$$

$$\text{O}_2 \text{ dissolved} = \text{PO}_2 \times .003 \text{ cc O}_2/\text{mmHg/dL}$$

$$\text{AVDO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$$

測定することができ、また静脈・動脈の酸素含有量の差と心拍出量との積としても求めることができる（Fick の方程式）。表 2.1 に基準値と計算式を示す。

酸素は、血液の中で血漿に溶解しているもの（溶解酸素）と、赤血球中のヘモグロビンに結合しているものの2つの形態で存在する。血中の酸素量は、血漿に溶解している酸素の分圧（PO<sub>2</sub> mmHg）と、酸素飽和度（全ヘモグロビン量中の酸素化ヘモグロビンのパーセンテージ）から計算することができる。血中の全酸素量は、血液 1 dL あたりに含まれる酸素量（単位は cc）と定義された酸素含有量にて表される。酸素含有量は実際の臨床で直接測定することはほとんどなく、酸素化の指標としては PaO<sub>2</sub> や酸素飽和度が主に用いられるが、酸素含有量は重症患者の生理学的マネジメントにおいて最も重要な測定値である。PaO<sub>2</sub> と酸素飽和度、酸素含有量の関係を図 2.2 に示す。ここでは、異なるヘモグロビン値での動静脈血の酸素含有量を示している。PO<sub>2</sub> が 40 mmHg で貧血のない場合と、PO<sub>2</sub> が 100 mmHg で貧血のある場合では、酸素含有量は前者のほうでより高いことに注意してほしい。

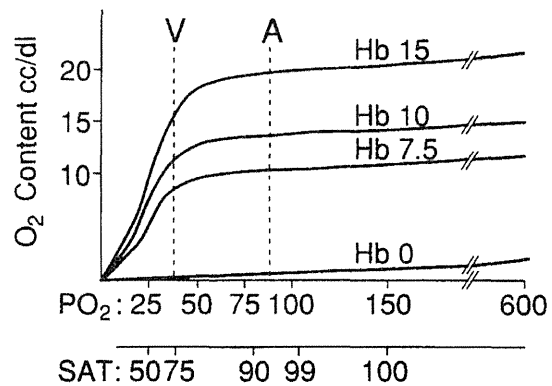


図 2.2 静脈血、動脈血の PO<sub>2</sub>、酸素飽和度と酸素含有量との関係

正常の動脈血（ヘモグロビン 15 g/dL）の酸素含有量は 20 cc/dL であり、静脈血は 15 cc/dL である。貧血の程度に応じて酸素含有量は低下する。PO<sub>2</sub>、酸素飽和度は、正常血液でも貧血でも同じであることに注意。体外循環を施行するうえで最も重要な呼吸生理学的数値は酸素含有量である。

### 正常肺での酸素の取り込み

どのように血中に酸素を取り込むのだろうか。呼吸不全の病態生理を理解し、どのようにして人工肺が生理的な肺に近づけることができるのかを理解するうえで、この疑問をもつことは重要である。

肺の毛細血管で行われる生化学反応は、すばらしくシンプルである。吸入気の $PO_2$ は150 mmHg、静脈血の $PO_2$ は40 mmHgである。それらは呼吸ガスが自由に通過できる2層の扁平な細胞によって隔てられている。膜は直径 $10\mu$ の1本の筒状の形態をしており、赤血球はこの中を1個ずつ通過する。安静時には赤血球は毛細血管に1秒間とどまる。酸素は濃度勾配に従って、肺胞の気相から血漿に通過する。血漿に溶解した酸素は直ちに赤血球のヘモグロビンに結合する。酸化ヘモグロビンは0.25秒間で100% ( $PO_2$  90 mmHg) に達する。1サイクル6秒の呼吸の間、肺胞気の $PO_2$ は150 mmHgから90 mmHgまで低下するが、次の吸気で新鮮ガスにリフレッシュされる。これらの反応は非常に効率的で、たとえ血液がより早い速度で(高心拍出量)毛細血管を通過しようとも、代謝亢進状態で飽和しているヘモグロビンが50%しかなくても、 $PO_2$ は90 mmHgまで十分に酸素で飽和される。結果として、肺を通過して取り込まれた酸素の量は、代謝で消費された酸素の量と正確に一致する。

### 血行動態

正常の心拍出量は1回ごとの心収縮力と心拍出量、心拍数、末梢血管抵抗のバランスによって規定される。また、これらの因子は心室充満圧(血液量)、血管緊張、血液粘性(ヘマトクリット)によって調節される。分刻みで変化する全身の $DO_2$ を安定的に維持するための生体反射機能は、心拍出量の変化によって達成されている。具体的には、運動中ではエピネフリンが分泌されて血管抵抗が低下し、その結果、心拍出量は増加する。低酸素血症の場合は、化学受容体が心拍数の増加を促進させる。貧血の場合は、血液粘性が低下し、心拍出量は増加する。循環血液量が減少すると、カテコールアミンが分泌されて心拍数や心収縮力、血管運動性の緊張が増加する。 $DO_2$ を $VO_2$ の5倍に維持するために、これらの生体反射機能は相互的に働いている。心機能が破綻した場合には、血液量の調節や血管作動薬、機械的補助を用いて、これらの反射を補助する。

### 全身への酸素運搬量 ( $DO_2$ )

$DO_2$ は1分あたりの末梢組織への酸素の運搬量であり、動脈血酸素含有量と心拍出量の積で表される。 $DO_2$ は心拍出量、ヘモグロビン濃度、酸素飽和度、そして溶存酸素によって調節される。 $DO_2$ の正常値は患者の体格にかかわらず、 $VO_2$ の4~5倍量となる。正常の $DO_2$ と $VO_2$ の関係を図2.3に示した。正常の場合、この比は5:1であり、代謝の変化によって $VO_2$ が変化した場合は、正常比率を保つように心拍出量の増減により $DO_2$ は調節される。心肺の恒常性に関する独特な機能として、酸素供給を正常な状態に保とうとする働きがある。貧血の状態では、 $DO_2$ が正常の状態になるまで心拍出量が増加する。たとえば、人工呼吸管理下の患者が低酸素血症や貧血、頻脈、低血圧、代謝亢進状態になった場合、(高用量の血管作動薬の使用や $FiO_2$ の増加よりも)濃厚赤血球輸血を行うことが最良の治療である。

たとえ全身の酸素供給量がある程度低下したとしても(例として心拍出量が減少した場合)、酸素消費量は変わらない。つまり、動脈血1dLから取り出される酸素量はより多くなる。この結果、混合静脈血酸素飽和度( $SvO_2$ )は低下する。 $SvO_2$ は $DO_2$ と $VO_2$ の比で求められる。 $DO_2$ が極端に低下した場合、代謝需要に見合う十分な酸素供給がされず、嫌気性代謝が起こり、代謝性アシドーシスとショックに陥る。実際には、この状況は $DO_2/VO_2$ 比が2:1未満で起こる。 $DO_2/VO_2$ 比が致命的な閾値である2:1と正常値である5:1の間では、 $DO_2$ の低下は動脈血からより多くの酸素を取り出すことによって代償され、正常な血行動態と代謝の安定が維持されている。 $SvO_2$ はこの比を正確に反映するので、重症患者の重要なモニターとなる。動脈血が十分に酸素化されていれば、静脈血の酸素飽和度は動脈血から消費した酸素の量に比例して減少する。したがって、酸素消費が20%であれば、静脈血の酸素飽和度は80%となり、33%の酸素消費であれば静脈血の酸素飽和度は67%になる。さまざまな $DO_2/VO_2$ 比に応じて変化する静脈血酸素飽和度のレベルを図2.3に示した。 $VO_2$

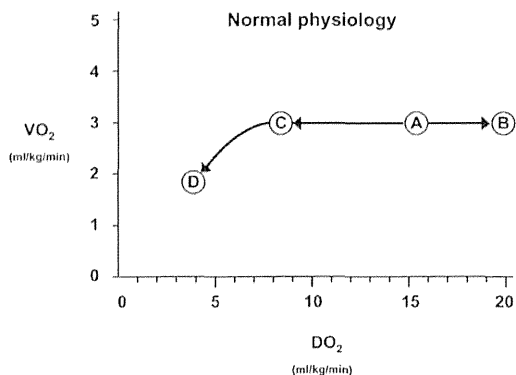


図 2.3 正常な酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) と酸素運搬量 (DO<sub>2</sub>) との関係

安静時の VO<sub>2</sub> は一定。VO<sub>2</sub> が安定していれば、DO<sub>2</sub> は VO<sub>2</sub> の 5 倍量であり (A)。DO<sub>2</sub> が増加しても (B)、VO<sub>2</sub> は一定である。DO<sub>2</sub> がある程度減少しても (A → C)、VO<sub>2</sub> は変わらないが、それ以上 DO<sub>2</sub> が減少すると (D)、VO<sub>2</sub> は DO<sub>2</sub> に依存するように減少し始める。

が増加した場合も同様の関係が成り立つ。敗血症患者の VO<sub>2</sub> は正常の 2 倍に増加していることがあり、その場合にも DO<sub>2</sub> は 5 : 1 比を保つために増加する。このことが、敗血症患者が“高心拍出量状態”となる理由である。この関係を図 2.4 に示した。

### CO<sub>2</sub> の産生と排出

全身の代謝により産生される毎分あたりの CO<sub>2</sub> 産生量 (VCO<sub>2</sub>) は、VO<sub>2</sub> とほぼ等しい。VCO<sub>2</sub> と VO<sub>2</sub> の比は呼吸商として知られており、呼吸商は栄養の基質によって決まってくる。具体的には、脂質なら 0.7、蛋白質なら 0.8、炭水化物なら 1.0 と異なる。通常の状態では呼吸の回数、深さは、動脈血の PCO<sub>2</sub> が 40 mmHg になるように調節されている。代謝によるわずかな CO<sub>2</sub> 産生の増大でさえ、肺胞換気は充進して CO<sub>2</sub> の排出は促進され、PCO<sub>2</sub> を 40 mmHg に維持する。全身への酸素供給とは異なり、CO<sub>2</sub> の排泄はヘモグロビンや (肺への) 血流量の影響を受けないが、換気の変化にはかなり鋭敏である。このため、CO<sub>2</sub> の排出は酸素化よりも効率がよく、CO<sub>2</sub> の排出は重症の呼吸機能障害の際でも換気量を増やすことによって正常範囲に保つことができる。

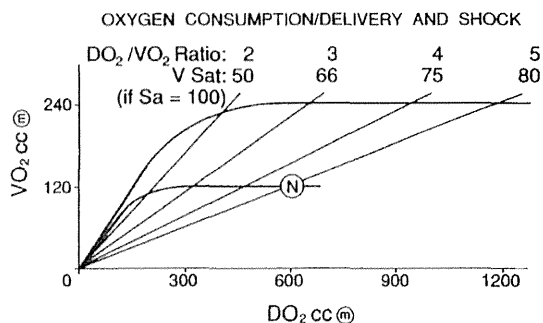


図 2.4 図 2.3 で示した VO<sub>2</sub> と DO<sub>2</sub> の関係 N

運動や敗血症など代謝率が上昇し VO<sub>2</sub> が増加した場合、DO<sub>2</sub> も増加し、DO<sub>2</sub> : VO<sub>2</sub> = 5 : 1 を維持する。動脈血酸素飽和度が 100% ならば、静脈血酸素飽和度は 80% となる。

### 呼吸不全、心不全の病態生理

われわれは正常の代謝と酸素動態、循環動態の理解に基づいて重症患者の管理を行う。正常安静時の重要臓器の生理学的機能は、最低限の機能を担うために必要な能力の約 4 倍の機能をもつ。言い換えれば、重要臓器は正常に機能するために必要な量の約 4 倍の予備能力を保有している。代謝と臓器機能の関係は、腎臓や肝臓もしくは腸管の機能は、安静時には正常の 25% の能力があれば日常生活を営める。同じことが心臓や肺にも当てはまるが、異なる点は、心臓と肺の機能は、生命維持のために日単位ではなく、分単位で調整されている点である。呼吸不全、心不全の病理生理とその管理の詳細は、第 3 章と第 4 章に記載している。管理の包括的な目標は、少なくとも VO<sub>2</sub> の 2 倍の DO<sub>2</sub> を維持し、可能ならば VO<sub>2</sub> の 5 倍を目指す。ECLS は、他の治療ではこの目標を達成できない場合、もしくは必要な治療自体が臓器不全を引き起こす場合に適応となる。

### ECLS の生理

#### バスキュラーアクセスの選択と血液灌流

VA バイパスの場合、心臓と肺両方の機能の一部またはすべてが、人工臓器によって補助されている。体循環の一部のみが補助されている VA バイパスの場合、バイパスからの血液は肺循環を経て左

室より駆出された血液と大動脈で混合される。したがって、患者の動脈血の酸素と二酸化炭素の量はこの双方由来となり、全身の血流量は、自己の心肺を通過した血流量と体外循環の血流量との合計となる。VA バイパスの場合の循環動態を、図 2.5 に示す。

VV バイパスの場合、バイパスからの送血は静脈系に戻り、各臓器を灌流した静脈血と混合する結果、右房血の酸素含有量は上昇し、二酸化炭素含有量は低下する。混合血の一部は再び体外循環回路 (ECC) に戻り (「リサーキュレーション」と呼ばれている)、残りの混合血は右室から肺、全身循環に送られる。脱血量は送血量と一致するので、中心静脈圧や心室充満量、血行動態の変化はみられない。患者の動脈血の酸素含有量と二酸化炭素含有量は残存した自己肺機能の修飾を受ける。体循環の血流量は、すなわち自己心拍出量であり、体外循環の血流量とは無関係である。VV バイパスの循環動態を図 2.6 に示す。

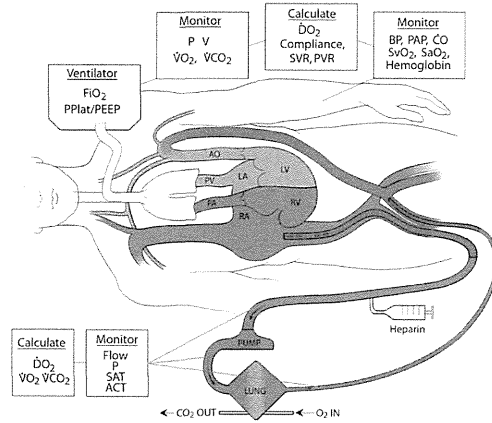


図 2.5 大動脈静脈を用いた VA アクセス

下大静脈から脱血した血液は人工肺に送られ、右大腿動脈へ送血される。そしてその血液は大動脈基部方向に向かって流れるが、送血量に応じて、その到達距離が決まる。部分補助の VA バイパスではある程度の血液は肺を通過し、左心系へ流入、その後、大動脈で体外循環からの血液と混合する。モニタリングしている数値をもとに、体外循環回路と人工呼吸器の設定を調節する。

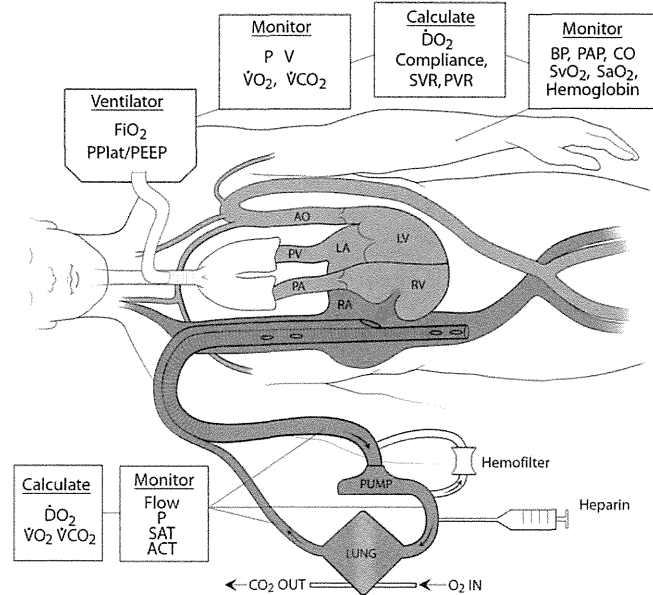


図 2.6 VV アクセス

静脈血は上・下大静脈から脱血され、ポンプにより人工肺へと送られて右房へ返血される。モニタリングしている数値をもとに、体外循環回路と人工呼吸器の設定を調節する。体外循環から動脈への直接的な送血はなく、全身の酸素化は ECMO を経由した血液と元来の静脈血との混合血になる。この混合血は肺を通過する。肺機能が廃絶していれば、動脈血酸素飽和度は 95%以下となる。

表 2.2 手術室 (OR) での人工心肺と, ICU での体外循環, 長期間の体外循環補助の相違点と類似点

	OR CPB	ICU ECLS/ECMO
Venous reservoir	Yes	No
Heparin (ACT)	↑ Dose (>600)	Titrated (120~180)
Autotransfusion	Yes	No
Hypothermia	Yes	No
Hemolysis	Yes	No
Anemia	Yes	No
Arterial filter	Yes	No
Venous drainage	Right atrium	Right atrium
Pump control	Perfusion/Reservoir	Perfusionist/Servo-control
Gas exchange	Membrane Lung	Membrane Lung
Hear exchanger	Yes	Yes
Monitors	SvO <sub>2</sub> , pressure	SvO <sub>2</sub> , pressure

AV を用いた体外循環は通常, 間欠的血液透析に用いられ, 持続的血液浄化療法や心補助としては用いられない。それどころか, この循環は心臓に対して容量付加による心仕事量の増大をもたらす。動脈血の酸素飽和度が低値で, 適切なガス交換を得るのに十分な血流量の動静脈瘻に耐えうる心血管機能を保有している場合, AV ルートを用いたガス交換が行われることがある。これは結局, 胎盤と胎児におけるガス交換の機序と同一である。ガス交換をサポートするには多量の血流が必要であるので, 大きな動静脈シャントや心拍出量の増大を許容できない場合には, AV ルートは, 肺機能を完全に補助する手段として合理的ではない。しかし, 膜型人工肺を介する AV 血流は二酸化炭素の排出を促進させ, 人工呼吸の必要性を減らすことは可能である<sup>4</sup>。

### VA ECLS と人工心肺の比較

心臓外科手術のための VA バイパスの生理や病態生理に関する書籍は豊富にある<sup>5</sup>。ガス交換と血流の原理は同様であるが, ECLS と手術室での人工心肺ではいくつかの重要な相違があり, 表 2.2 にまとめた。手術室での人工心肺 (CPB) の唯一の目的は, 心臓手術をしやすくすることであり, VA バイパスが常に用いられる。肺循環, 心腔内, 体外

循環回路の一部では, 血流が停滞するため完全な抗凝固状態が必要であり, 凝固時間を極限に延長させるために大量のヘパリンを投与しなければならない。この抗凝固状態に加えて, 冠静脈や気管支静脈, 冠動脈-心腔内シャント, テベジウス静脈などはコントロールできないため, 必ず一定の血液は術野へ流れてくる。この血液は吸引し, 濾過してから静脈リザーバーへ戻すことで, 循環血液量が低下しないように管理している (開心術用吸引または自己血輸血)。この術野への出血と高流量の血流に伴うリスクを最小限にするために, 通常, 全身への灌流量を異常に低い値 (2~2.4 L/min/m<sup>2</sup>) とし, さらにヘマトクリットも極端に低下させる (典型的には 20%)。この低灌流と低ヘマトクリットにより, 全身への酸素供給量はかなり低下し, 酸素不足と代謝性アシドーシスとなるため, 通常は低体温とし酸素供給量と消費量の比を正常の 5 : 1 に維持する。したがって, 心臓手術のための CPB には, かなり高性能の熱交換器と大きなウォーターバスが必要である。

心臓外科手術では, 誤って脱血管より大量の空気を吸引する可能性および, 患者の循環総血液量が急激に増加また減少する可能性は常に存在する。脱血側の静脈回路に大きな貯血槽を装備することで, 吸引した空気をトラップし, 体内循環と体外

循環の血液量の変化に対応することが可能となる。血液は完全に抗凝固状態としているので、大きな貯血槽の中でも凝固しない。通常、心臓手術の間は、静止した術野とするために心停止とし、冠動脈入口部の上部かつ送血カニューレの下部で大動脈をクランプする。そうすることで、直接冠動脈の手術を行えるように、冠血流を最小限とし、また右心系手術のためには冠静脈洞の血流をも最小限とする。大動脈のクロスクランプ中は心筋への血流がなくなるため、さまざまな技術を駆使して、心筋の虚血障害を最小限にしなければならない。このような必要性に迫られて、心臓外科手術のためのVAバイパスによる心筋の灌流と保護に関する知識が積み重ねられてきた。これらの基礎は、局所のクーリングと冠動脈の冷却灌流の組み合わせによる心筋冷却という形で発展してきた。多くの心臓手術では大動脈にクロスクランプ後に心停止とするので、気管支静脈やテベジウス静脈の血流により左心系は徐々に充満し、左房と左室を過伸展させる。これにより心内膜や心筋の障害を起こすので、心臓手術におけるCPBでは左心系のペント（左心系が過膨張とならないための、血液の逃げ道）が必要となる。

対照的にECLSは、すべての心拍出量の補助というよりは、むしろ心拍出量の一部のみの補助のためのCPBとして用いられることが多い。カニューレーションは心臓手術時のような胸部中枢からのアプローチではなく、正常な体温、正常な血流量、正常なヘマトクリットにて管理し、代謝に見合う酸素供給量の維持に重点が置かれる。ヘパリン化は最小限とし、それに伴う出血合併症は少なくするよう努めるべきである。また、体外循環回路には、貯血槽や術野からの吸引装置、大きな熱交換器は除去されている。心機能がある程度残っていれば、VAバイパスで全心拍出量の80%をサポートし、残り静脈還流の20%は自己心のポンプ機能により右房から大動脈へ循環できるように管理する。そうすることで、左心系の過伸展を避け、また血流停滞による心腔内の血栓形成を予防する。自己心機能が失われている場合、左心系の過伸展を避けるためペントを行わなければならない、また潜

在的に心腔内血栓形成のリスクを伴うこととなる。VVバイパスでは、すべての体循環血流量は（機械的補助のない）自己心拍出量に依存している。

前述の体外循環の技術的な相違に加えて、体外循環の管理面での主な考え方は手術時のCPBとECLS間で大きく異なっている。手術室で行われるCPBは心臓手術を行えるようにすることを唯一の目的としている。バイパス時間は短時間を目指すのが一般的な考え方である。合併症として、心筋障害や腎不全、肝不全、溶血、予期しない出血などが挙げられ、バイパス時間の延長に比例してリスクが増していく。術野からの無制限な出血は、自己血輸血と手術終了時のプロタミンによるヘパリンを中和することによって許容できる。復温からバイパス離脱までの1~2時間は、とても長く、退屈な合間のように感じられる。立ち上がりの悪い心臓に対して、しばしば大量のカテコールアミンが用いられる。それはすべて、バイパスからの離脱を目的とする。2~3時間の間にバイパスから離脱できなければ、機械的補助が必要となる。患者は鎮静、筋弛緩下に置かれるので、神経学的な評価は困難となる。外科医から看護師まで、患者にかかわるすべてのスタッフは、成否の判断を数時間で行う。

対照的にECLSはチームによるICU管理であり、数日間から数週間にわたる管理となることが予測される。患者は定期的な間隔で覚醒し、神経学的な評価が行われる。栄養、呼吸、抗菌療法、腎機能の管理は、すべてがECLS管理に重要である。昇圧薬、血管作動薬、人工呼吸器のセッティングは最小限とし、数時間から数時間かけてバイパスからの離脱が試みられる。通常、患者の心機能、肺機能、腎機能は数日程度で回復する。治療の中断は、主要臓器の機能が長期間にわたって回復しない場合にのみ考慮される。

### 血流（血液動態学）

体外式生命維持においては、その血流量を得ることで、心機能と肺機能の補助を行う。そのため、可能な血流量や血流量の限界に関する知識を得ることはきわめて重要である。



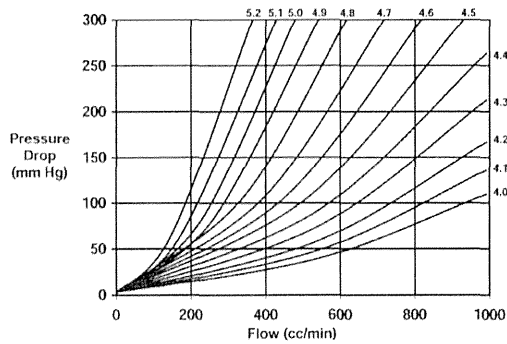


図 2.7 新生児と小児で使用するカニューレの圧-流量曲線

それぞれのカニューレでの圧-流量曲線を認識する必要がある。ここでは外周 (French サイズ) もしくは長さについては述べていない。

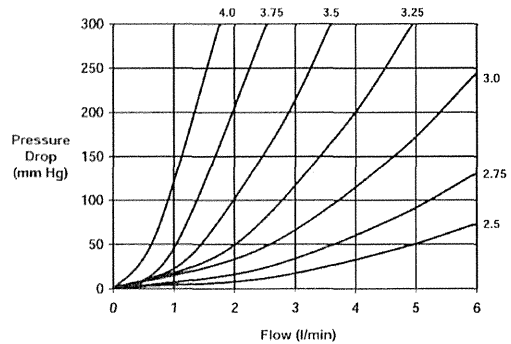


図 2.8 成人用カニューレの圧-流量曲線

## チューブとカニューレ

体外循環回路の流量は脱血カニューレのサイズにより制限される。血流の抵抗はカニューレの長さに比例し、カニューレの半径の 4 乗に反比例する。結果として、カニューレの長さが最も短く、内腔が最も大きいものを右房に留置することで、効率のよい体外循環を行うことができる。上大静脈は右房と近接しており、右内頸静脈は、通常、大きな直径をもつ。全年齢と体格に適する安静時の心拍出量と同等の脱血を可能とするため、通常、カニューレは内頸静脈に挿入する。ポンプへ脱血した血液は人工肺を通過し、患者へ返血される。人工肺を通過し送血する際にカニューレにはそれなりの抵抗があるため、血流量を増大すればするほど動脈側の圧は高くなる。実際、ポンプは期待された血流を送るようにセッティングされており、ポンプ後圧は簡単にモニタリングできる。300 mmHg 程度の圧であれば安全であるが、それよりもさらに高い圧であれば血液のリークや、回路破裂の可能性が生じる。図 2.7 と図 2.8 に記載したように、カニューレの圧/血流量の特徴は “M” ナンバーに詳述されている<sup>6,7</sup>。

## ポンプ

ポンプが脱血管に過剰な吸引をさせないために、いくつかの測定項目を確かめなければならない。これには 3 つの理由がある。

- ①陰圧 (-600 mmHg 以上) はキャビテーション (気泡形成) の原因となり、溶血を生じる。
- ②カテーテル内に右房や静脈系 (大静脈) を引き込む可能性があり、内皮障害の原因となる。
- ③システム上の陰圧は空気の引き込みと空気塞栓のリスクを増大させる。

心臓手術では、脱血ライン上に貯血槽をもち気泡を除去することにより、このような問題点を回避している。血液滞留によって血栓症を生じること、体外循環回路を一定の容量で維持する必要があるため、ECLS では大容量の貯血槽を使用しない。

閉鎖式のローラーポンプのシステムは、過度の吸引圧が直接的に脱血管へ伝わる可能性がある。実際には、脱血ラインの最も低い位置に小さな虚脱可能なブラダーを設置することでこの問題を解決している。このブラダー (または、脱血管に直接つけたトランスデューサー) からの電氣的シグナルはローラーポンプの制御機構につながっており、脱血に陰圧がかかったときはローラーポンプのスピードが低下または停止し、充満圧がポンプ

の吸引力を上回った場合（すなわち、脱血量がポンプ流量を上回った場合）には、すぐにポンプを再開できる制御機構を備えている。静脈カニューレにおける“吸引”は、患者の高さと床との距離で生み出されるサイフォンの原理により行われる（典型的には100~150 cmH<sub>2</sub>O）。ブラダーが虚脱（もしくは、圧トランスデューサーが陰圧を感知）したときは患者とブラダー間でのサイフォンによる吸引効果は止まり、右房からの持続的な脱血は行われなくなる。また、ブラダーが虚脱したときにはポンプモーターのスピードが低下または停止することで、ポンプとブラダー間の血液に過度な陰圧がかからなくなる（過度な陰圧がかかると、キャビテーションや溶血を引き起こしうる）。したがって、このブラダーと制御機構は、ローラーポンプによる長期管理に自動制御と安全性をもたらす。ガス交換や心補助の必要量を満たすようにポンプ流量は調整される。静脈ドレナージが適正であれば、脱血圧は維持され、必要な流量を提供できる。何かしらの理由で静脈ドレナージが妨げられると（たとえば、循環血液量の減少や気胸、カテーテルのねじれ）、ポンプが停止しアラームが鳴る。静脈ドレナージが満たされると、すぐに流量は回復する。

体外循環開始時に、自動制御によってポンプが停止するまで流量を上げることで、脱血量の物理的限界が理解できる。この流量は実際の体外循環の必要流量よりかなり大きい値となる。しかし、循環血液量が適切にもかかわらず、このシステムで得られる最大血流量が不十分であった場合、十分な流量を得るために脱血カテーテルを追加しなければならない。ローラーポンプにおける問題点として、ポンプ自体がかなりの重量であること、チューブの摩耗やポンプヘッド内での破裂があること、送血圧による自動制御の流量制限機構はなく、つまり、それは常に回路破裂のリスクを伴うことが挙げられる。

ローターを回転させることで流量や圧を生み出す遠心ポンプは、長期間の体外循環に適している。ローラーポンプと異なり、モーターは軽量・小型であり、構成物の摩耗はなく、回路内圧は回転速

度によって制限されているため、回路破裂は稀である。問題点として、ポンプヘッド内の血液停滞や加熱により血栓が生じること、脱血回路が閉塞した場合にはキャビテーションや溶血が生じることが挙げられる。遠心ポンプが心臓手術で使用されるときは、ポンプは貯血槽と直接接続され、リザーバーの液面センサーまたはポンプ操作者による制御が行われる。ECLSでは、ポンプ前の回路は静脈カニューレに直接接続されている。静脈脱血は1日のうちで何度も、一時的であるが完全閉塞している可能性がある（たとえば、咳や循環血液量の減少、チューブのねじれが原因となり、脱血ラインの“チャタリング”として現れる）。脱血ラインが閉塞した場合でも、ローターは回転し、ポンプヘッドから血液を送血し続け、ポンプヘッド内には持続的に吸引圧が生じるため、結果的にキャビテーションや溶血が生じる。これは瞬時（分時回転数が高い場合にはミリ秒単位）に起こるため、キャビテーションを防ぐほどの高速な自動調節機構は不可能である。小さな貯血槽の働きをする折りたたみ式のブラダーを脱血回路に組み込んだり<sup>8</sup>、ラインが数秒以上閉塞すると持続的な脱血を防止する脱血圧に基づいた自動制御ポンプを用いたり<sup>9</sup>することで、問題を最小限に食い止めることができる。実際、遠心ポンプを使用する施設では、分時回転数を約3,000 RPMまでとし、脱血ラインにチャタリングが生じた場合には流量を減らすようにする。血液停留や血栓形成は、ローターの中央に穴が設計されている場合には、基本的には生じない。

空気圧搾型や蠕動型ポンプはこれらの問題点の多くを回避でき、ECLSで使用されている。ポンプについては第8章でより詳細に記載している。

前述したように、ECLS回路を構成したりやモニタリングするためには、すべての回路構成物に関連する圧、流量、抵抗特性の知識を必要とすることが理解できるだろう。これらの関係は直線型チューブの直径から計算することができるが、ほとんどのアクセスカテーテルは直径と側孔は一定ではなく、つまり、それぞれ異なる特性をもっている。われわれのグループは、バスキュラーアク

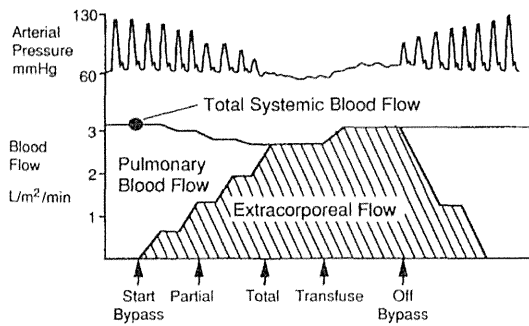


図 2.9 部分的または完全な VA バイパス時の体血圧, 肺動脈の流量, 送血量

セステデバイスにおける圧と流速の関連性を表すための標準係数を提唱した。われわれはそれを M ナンバーと呼んでいる<sup>6,7</sup>。カテーテルの特性がわかれば、使用時のあらゆる圧や流速をモノグラムで測定できる。カニューレについての詳細は第 9 章で記載する。

### Non-Pulsatile Flow (無拍動流)

体循環における VA バイパスの影響は脈波形と脈圧に反映される。体外循環におけるポンプは本質的に無拍動な血流をつくる。その結果、多くの血液は体外循環回路を通過するため、全身の動脈圧波形はより平坦になり、時には脈圧が間欠的に消失し、完全補助に達したときには、脈圧は完全になくなる。完全補助では左室は気管支静脈やテベジウス静脈の血流により徐々に膨張し、それが充満したとき拍出され、時折、脈圧をもたらず (図 2.9)。実際には、心機能が残存していれば、体外循環下で持続的に完全補助となることはあまりない。一般的には、VA ECLS は正常安静時の心拍出量の約 80% に達し、20% かそれ以上の血流が心肺を通過することとなり、脈波形は小さいが認識できる程度となる。総拍出量が十分なかぎり、脈波形が見えるか見えないかは生理的に重要ではない<sup>10-12</sup>。拍動流、無拍動流に関する考え方はここ 30 年間にわたって多くの議論となっている。重要な研究結果を図 2.10 にまとめた。患者、または実験動物において、総拍出量が正常値またはそれよりも高い場合 (一般には  $>100 \text{ cc/kg/min}$ )、拍動流と

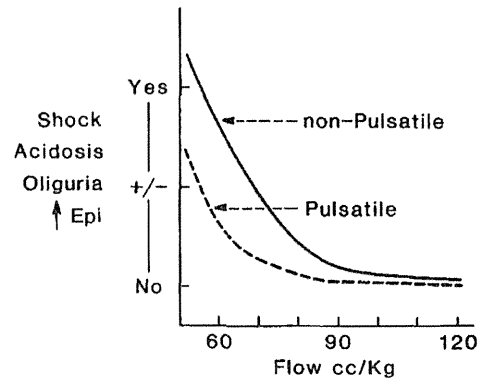


図 2.10

90 cc/kg 以上の正常な総血流量が得られている場合、原則、拍動流と無拍動流には差はない。しかし、総血流量がそれより低い場合、拍動流のほうがショック、アシドーシス、乏尿の程度が少ない。

無拍動流に差はない。同様に、総拍出量がきわめて低い (一般には  $<40 \text{ cc/kg/min}$ ) 場合には、拍動流と無拍動流のどちらであっても、酸素供給不足やショック、嫌気性代謝、アシドーシスが引き起こされる。総拍出量が正常値よりもわずかに低い場合には、低灌流の影響やアシドーシスに関して、拍動流のほうが優れている。その理由は、無拍動流は大動脈や頸動脈洞の圧受容体をより刺激して、微小循環に有害な効果を伴う内因性カテコールアミンを放出してしまうからである。ECLS 中は、全身の酸素供給を正常、もしくは正常以上に保つことが最も重要なマネジメントであり、それゆえに無拍動灌流は生体にとって有害ではない。実際、総拍出量が十分なかぎり、無拍動灌流でも数か月にわたる維持は可能である<sup>11,12</sup>。腎臓は無拍動流に最も敏感な臓器であり、傍糸球体装置が刺激され中等度の抗利尿作用が生じるが、一般には少量の利尿薬で対処可能である。

### 左室機能

前述したが、手術室において左房や左室から血液を脱血することは、CPB を行ううえで不可欠である。左室から十分に血液が駆出されているかぎり、VA ECLS の間は左心系のペントは保たれている。ECLS が心補助として使用されている場合

や、ECLS 導入前の低酸素血症の期間が長く、重篤な機能不全を伴った気絶心筋が生じた場合には、気管支静脈やテベジウス静脈からの血流が左房や左室へ流れ込むために、左心系が過度に拡張してしまい、心筋傷害や肺水腫を引き起こす。このことが生じたときは（生じる前に対応することがより重要だが）、左心系の減圧を行わなければならない。左室拡張を防ぐために、部分的な VA バイパスの期間に、左室機能と血液の駆出を維持することが重要である。心筋障害により、VA バイパスによって生じた血圧の上昇に打ち勝って血液の駆出ができない場合には、血管拡張薬によって血管抵抗を低下させるか、早めに左心系ペントを施行すべきである。左心系ペントは、開胸のうえ、左房・左室へ直接カニューレションを行うこと、あるいはカテーテル検査室にて心房中隔開窓術により小さな心房中隔欠損をつくることで達成される。カテーテル検査室で行うことができる別の方法としては、肺動脈へカテーテルを挿入することで右房を逆行性に減圧できると、Kolobow は報告している<sup>13</sup>。

### VV アクセスに伴う血行動態

VV-ECMO は直接的に血行動態には影響せず、人工呼吸器の陽圧を低下させることで胸腔内圧が低下し、その結果、前負荷が改善して肺血管抵抗を減少させ、右室機能を向上させる。体外循環回路は状況の変化に応じて送・脱血流量を変化することはないので、静脈循環への脱血と送血は常に同じ速度である。このことは、VV バイパスが異なる 2 本のカテーテルで行われている場合でも、ダブルルーメンカテーテルで行われている場合でも、常に当てはまる。

## ECLS におけるガス交換

### 酸素運搬

ECLS 施行中の酸素運搬量 ( $DO_2$ ) は、人工肺による酸素化された血液、体外循環回路の流量、自己肺での酸素化、自己心拍出量の組み合わせによって調節されている。

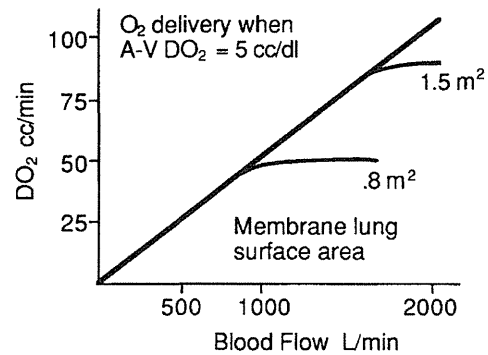


図 2.11 定格流量の考え方

サイズの異なる 2 つの人工肺によって異なる流速が比較されている。詳細は本文参照。

人工肺における血液の酸素化とは、人工肺のガス交換膜の形態や厚さ、二次性に生じる血流の混和、 $FiO_2$ 、ガス交換領域における赤血球の滞留時間、ヘモグロビン濃度、流入口の酸素飽和度（後半の 2 項目は、血液 1 dL ごとの酸素取り込み能を規定する）である。これらの因子はすべて膜型肺の機能を表すこととなり、「定格流量」と呼ばれる<sup>14</sup>。定格流量は、正常の静脈血を一定時間に酸素化ヘモグロビン飽和度 75%から 95%まで上昇させる流量である。この概念は図 2.11 に示す。この例では、2 つの人工肺のデータが示しており、膜型肺 A の定格流量は 1,000 cc/min で、実際の  $DO_2$  50 cc/min に相当する。膜型肺 B の定格流量は 1,800 cc/min である。ECLS に使用する膜型人工肺の選択のため、また使用中の膜型肺の評価を行うために、この値を用いることになる。

体外循環の血流が人工肺の定格流量より低く、静脈血酸素飽和度が 70%であれば、人工肺から送られた血液は完全に酸素化されているため、体外循環回路による全身の  $DO_2$  は血流と酸素取り込み能により調節される。酸素取り込み能つまり 1 dL の血液に取り込まれる酸素量は、ヘモグロビン (g/dL) × 不飽和率 [訳注：酸素化されていないヘモグロビンの割合、つまり  $1 - \text{静脈血酸素飽和度}$ ] × 1.36 (cc/g) である。回路流出口の血液が 100%飽和しているとき、酸素取り込み能は AV  $DO_2$  と一致する。ヘモグロビン濃度が低く、静脈血の酸素飽和度が高